Epidémiologie (I)

Estimations mondiales..le fléau

Population infectée:	2000 millions (1/3)
Incidence estimée:	8 millions / an (notification 45%)
Mortalité:	2 millions / an (6.7% des décès)

5ème cause de mortalité..25% des décès « évitables » dans les pays en voie de développement

Epidémiologie (II)

Variations géographiques de l'incidence
(taux pour 100,000 habitants)

Pays industrialisés	5-50
Afrique	220
Sud est asiatique	200
Pacifique et Chine	200
Méditerranée orientale	155
Amérique latine	120

France: 10 (mais IDF: 30)

1994: 16.8 – 1996: 13.1 – 1998: 11.4

Epidémiologie (III)

Les causes de la reprise transitoire de 1990 dans les pays industrialisés et de la pandémie mondiale..

- Accroissement démographique
- Migrations à partir de pays à endémie élevée
- Pandémie de VIH (coinfection ++)
- Pauvreté et inégalité d'accès aux soins
- Baisse des ressources allouées aux programmes de contrôle
- Oubli des principes de traitement (pays industrialisés)

Transmission et contagiosité

Tuberculose pulmonaire

- Mycobacterium tuberculosis (rarement africanum et bovis)
- Réservoir exclusivement humain
- Transmission par voie aérienne (toux, parole, éternuement)
- Particules de 1-5 microns (qui restent en suspension)
- Contagiosité principalement des malades à BK+ au direct
- Rôles de la promiscuité et de la durée d'exposition

Un malade (BK+ au direct) infecte 10 personnes /an pendant 3 ans

30% des sujets « hautement exposés » développeront une tuberculose primaire (PIT)

Histoire naturelle (I)

Tuberculose primaire (PIT)

Foyer parenchymateux limité ± adénopathie satellite
Dissémination hématogène possible (foyers secondaires)

Réaction épithélioïde et lymphocytaire, parfois nécrose caséeuse, puis calcification

Généralement asymptomatique et « guérison » spontanée en 6 mois avec persistance de BK « quiescents »

Développement d’une réponse immune à médiation cellulaire en 2- 10 semaines (virage RCT)

Histoire naturelle (II)

Tuberculose maladie

Evolution d’émblée (< 2 ans) de la PIT vers une tuberculose maladie (5%)

Réactivation de lésions tuberculeuses quiescentes (> 2 ans) dans 5% supplémentaires des cas

Réinfection exogène (rare)

Au total, 10% des PIT non traitées développeront une tuberculose maladie (pulmonaire ou extra-thoracique)

Histoire naturelle (III)

Tuberculose maladie: facteurs de risque

- Origine ethnique (noirs, indiens, migrants..)
- Age (augmente avec l'âge après 30 ans)
- Malnutrition, conditions socio-économiques défavorables
- Diabète
- Silicose
- Immunodépression (++) : CS, IRC, hémopathies, HIV++

IDR

Signification, technique, réalisation

Reflète l'existence d'une hypersensibilité retardée résultant de l'infection tuberculeuse (et du BCG)

Injection intradermique stricte (++) de 10 unités (0.1 ml) de tuberculine purifiée (avant-bras): papule d'aspect « en peau d'orange » de 6-10 mm

Lecture à 48-72 h: diamètre transversal de l'induration

Autres techniques (timbre, bague..): peu sensibles

IDR

Limitations

Sensibilité imparfaite (causes techniques, affections associées, effet « temps »)

Spécificité bonne mais non absolue: autres mycobactérioses, effet « rappel »

N'est un indicateur que de l'infection tuberculeuse

Interprétation parfois difficile après BCG

IDR

Une évidence..

La réalisation d'une IDR n'a d'intérêt que si le résultat détermine l'attitude thérapeutique (traitement d'une infection tuberculeuse latente, suspicion de tuberculose maladie à BK-) ou justifie une surveillance particulière (cas contacts) .. ou entre dans le cadre des dispositions légales (article R215-4 du CSP après vaccination par le BCG)

IDR

Interprétation

Reste difficile..et variable d'un pays à l'autre (!)

Doit prendre en compte:

- Résultats de tests antérieurs (lorsqu'ils existent..)
- Statut vaccinal (qui complique l'interprétation en France)
- Affections associées (notamment VIH)

IDR

Critères de positivité - Sujet non vacciné

RCT ≥ 10 mm (sans notion sur l'ancienneté de l'infection)

OU

RCT ≥ 5mm (si notion d'une IDR antérieure négative)

OU

IDR_1 (<2ans) <10mm et IDR_2>10mm et différence ≥ 10mm

Aux USA, 3 diamètres « seuils » sont utilisés:

- 5 mm HIV, CS, immunodéprimés, exposition récente, haute probabilité pré-test
- 10 mm Standard
- 15 mm Faible probabilité d'infection tuberculose

IDR

Critères de positivité - Sujet vacciné

Différence RCT ancienne (<2ans) - RCT actuelle ≥ 10mm

OU

RCT ≥ 10mm si BCG > 10 ans (VPP: 88%)

OU

Positivation (critère 1) sur un contrôle effectué à 2 mois (mais attention à l'effet « booster » après 55 ans)

Noter que l'IDR est peu contributive au diagnostic d'infection tuberculeuse par BK « sauvage » dans les 10 ans qui suivent la vaccination..

PIT symptomatique

Rare..

Anomalies radiographiques isolées le plus souvent (lésion parenchymateuse du LI ou du segment antérieur du LS, adénopathie hilaire, atélectasie (ADN compressive)

Parfois signes cliniques: asthénie, fébricule, érythème noueux, kérato-conjonctivite

Tuberculose maladie

Réactivation ± tardive d'un foyer cicatriciel quiescent résultant d'une PIT ; plus rarement: évolution immédiate d'une PIT ou réinfection exogène

Tuberculose pulmonaire : 85%

Tuberculoses extra-respiratoires : 13-15% (ganglionnaire, pleurale et uro-génitale surtout, ostéo-articulaire et neuro-méningée plus rarement)

Tuberculoses multiviscérales : 1-2%

Tuberculose pulmonaire

Symptomatologie

Asymptomatique (20%): découverte radiographique
Dans 80% des cas symptômes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs) et/ou respiratoires (toux, expectoration, hémoptysie) absolument aspécifiques

Lésions radiologiques souvent assez évocatrices par:
- leur siège: LS (apical et dorsal) et segment apical du LI
- leur aspect: nodules, infiltrats hétérogènes parfois excavés

Plus rarement: pleurésie, miliaire, «pneumonie», aspects séquellaires (parfois difficile)

Tuberculose pulmonaire

Diagnostic bactériologique

Prélèvements

- Expectoration ou tubage (x 3) en 1ère intention
- Fibroscopie (2ème intention)

Étapes

- Examen direct (contagiosité)
- Culture (4 semaines) ; techniques rapides (coûteuses)
- Identification (cultures, hybridation avec sondes géniques)
- Antibiogramme (4-6 semaines après culture)

Tuberculose pulmonaire

Autres techniques diagnostiques

Sérologie : manque de sensibilité et de spécificité

Amplification génomique par PCR
Décevante sur prélèvements négatifs au direct et liquides habituellement stériles (pleurésie, LCR) car VPP faible
Seule indication: identification rapide des BK d'un prélèvement + à l'examen direct

Anatomo-pathologie (bronchique, pleurale, ADN)
Granulome épithélio-gigantocellulaire, nécrose caséeuse

Populations bacillaires

Bacilles extracellulaires (film liquidien de surface des cavités)
- population prédominante, multiplication active
- responsables de la symptomatologie et de la contagiosité
- médicaments actifs: INH, RMP, SMY

Bacilles intracellulaires (macrophages)
- médicaments actifs: PZA, RMP (et à un moindre degré INH)

Bacilles extracellulaires au sein du caséum
- seul médicament actif: PZA

NB: Les bacilles sans activité métabolique sont pratiquement inaccessibles aux antituberculeux et peuvent persister sous forme quiescente très longtemps et se réactiver

Antituberculeux majeurs

Isoniazide (INH)

Posologie (adulte): 5 mg/kg/j (adaptation en fonction du taux circulant selon la vitesse d’acétylation discutée si insuffisance hépatique, éthylisme, sujet âgé)

Surtout actif sur les BK extracellulaires de surface (stérilisation rapide)

Peu coûteux et dans l’ensemble bien toléré
- toxicité hépatique (transaminases, hépatite vraie rare)
- polynévrite sensitivo-motrice, troubles neuro-psychiques
- syndrome épaule-main, syndrome rhumatoïde

Résistance primaire variable selon les pays (++): 2-25%

Antituberculeux majeurs

Rifampicine (RMP)

Posologie (adulte): 10 mg/kg/j (max 600 mg)

Actif sur les BK extracellulaires et intramacrophagiques

Inducteur enzymatique ++: interactions médicamenteuses
(OP, AVK, hypoglycémiants oraux, méthadone, etc..)

Effets secondaires rares, médicament coûteux..
- Troubles digestifs
- Réactions immuno-allergiques (prises discontinues surtout)
- Colore les excrétas (larmes, urine, sueur, sperme) ++

Antituberculeux majeurs

Pyrazinamide (PZA)

Posologie (adulte): 25 mg/kg/j

Actif sur les BK intramacrophagiques et du caséum (prévention des rechutes et raccourcissement de la durée du traitement ++)

Effets secondaires
- Toxicité hépatique (< à celle de l'INH)
- Hyperuricémie le plus souvent asymptomatique
- Photosensibilisation

CI, relatives et variables selon les pays: grossesse (en France..), insuffisance rénale, insuffisance hépatique

Antituberculeux majeurs

Ethambutol (EMB)

Posologie (adulte): 20-25 mg/kg/j

Bactériostatique seulement sur les BK extracellulaires et intramacrophagiques

Effets secondaires

Névrite optique rétrobulbaire (dyschromatopsie puis baisse de l'acuité visuelle) : traitement prolongé et à dose élevée surtout, intoxication éthylique, insuffisance rénale

Principes généraux du traitement

Association d'au moins 3 médicaments (afin d'éviter la sélection de mutants plus que pour synergie..)

Une prise unique le matin à jeun (mais seule l'absorption de la RMP est meilleure à jeun..)

Traitement prolongé au moins 6 mois (parfois plus, cf les schémas actuellement préconisés)

Check: CI, interactions médicamenteuse, effets secondaires, observance (uricémie, couleur urines, dosages éventuels)

Éviction: 15 jours après début du Tt (si BK+ au direct)

Régimes thérapeutiques

6HRZ: INH+RMP+PZA 2 mois, INH+RMP 4 mois (+++)

6HREZ: adjonction d'EMB les 2 premiers mois (ou jusqu'à ABGR si possibilité de résistance à l'INH++): traitement antérieur, taux de résistance primaire >4-5%

9HRE: INH+RMP+EMB 3 mois, INH+RMP 6mois
CI à l'utilisation du PZA (9 mois de Tt alors nécessaire)

Intérêt des spécialités associant plusieurs médicaments

Taux de rechute : 1-2% à 2 ans, <5% à long terme
Fréquence des effets secondaires: 3-4%
Négativation des cultures: 35% à 1 m, 85% à 2 m, >95% à 3 m

Bilan pré thérapeutique

Bilan biologique hépatique, créatinémie, uricémie (si PZA)
NFS avec plaquettes
Bilan ophtalmologique (si EMB)

Surveillance

Clinique: symptômes respiratoires et généraux, effets secondaires, observance (1 mois, 3 mois, 6 mois)

Radiographie thoracique: 3 mois et fin de traitement (souvent en plus à 1 mois en France..)

Bilan hépatique hebdomadaire pendant le 1er mois (discuté au delà sauf FDR..) : accepter transaminases < 5N (35%), arrêt INH et PZA si > 5N, et de tous les médicaments si hépatite symptomatique

Bactériologie mensuelle jusqu'à négativation (85% à 2m)

Cas particuliers

Grossesse: 9HRE (en France et aux US..) mais PZA accepté par l'OMS et en Grande Bretagne

Insuffisant rénal: PZA CI si IR sévère, adaptation des doses d'EMB et de PZA dans les autres cas (et INH si ClCr < 10 ml/min), vitamine B6

Insuffisant hépatique: CI au PZA si sévère, surveillance accrue, adaptation dose INH (non consensuel), vit B6

Rechutes: au cas par cas selon la qualité du traitement initial, les médicaments initialement utilisés, la notion ou non de résistance..

Chimioprophylaxie

Secondaire: Traitement préventif d'une infection tuberculeuse (PIT) avérée et latente dans certains groupes à risque de développer une « tuberculose maladie »
Mais les PIT symptomatiques relèvent d'un traitement conventionnel..

Primaire: Traitement préventif de sujets à risque exposés à un cas de tuberculose contagieuse en attendant une confirmation éventuelle de PIT (cf IDR)

Chimioprophylaxie secondaire

A envisager dans les groupes suivants si confirmation d'infection tuberculeuse latente (cf IDR)..

- originaire d'un pays de forte endémie
- contact étroit (>12h) avec un tuberculeux bacillifère
- Tt immunosuppresseur (CS, autres), HIV, toxicomanie IV
- diabète, silicose, insuffisance rénale avancée, hémopathie
- malnutrition, précarité, gastrectomie

Infection tuberculeuse récente (< 2 ans) confirmée par une augmentation d'au moins 10 mm des RCT quel que soit le terrain

Séquelles tuberculeuses probables (>2cm2) si RCT>5mm

Chimioprophylaxie

Modalités

INH seul pendant 9 mois (5 mg/kg/j): standard..
6 mois si HIV-, >18 ans, radiographie thoracique normale

RMP seul pendant 4 mois (10 mg/kg/j) surtout si fort taux de résistance primaire à l'INH, CI au PZA (sinon RMP+PZA)

INH+RMP pendant 3 mois (régime peu évalué)

RMP+PZA pendant 2 mois (HIV surtout)

Prévention

Diagnostic et traitement précoce des formes contagieuses

Déclaration obligatoire (rapide++) ; dépistage et chimioprophylaxie éventuelle des cas contact après enquête et évaluation (environnement, FDR des cas contact..) par MT ou services médico-sociaux spécialisés

Dépistage dans groupes à risque

Vaccination par le BCG..en rediscussion (abandonnée partiellement voire complètement dans certains pays)

Prévention des tuberculoses nosocomiales